

総説（教授就任記念講演）

逆流性食道炎の現状と予防への取り組み ～自身の逆流性食道炎の研究から～

曾我部 正 弘

徳島大学キャンパスライフ健康支援センター保健管理部門

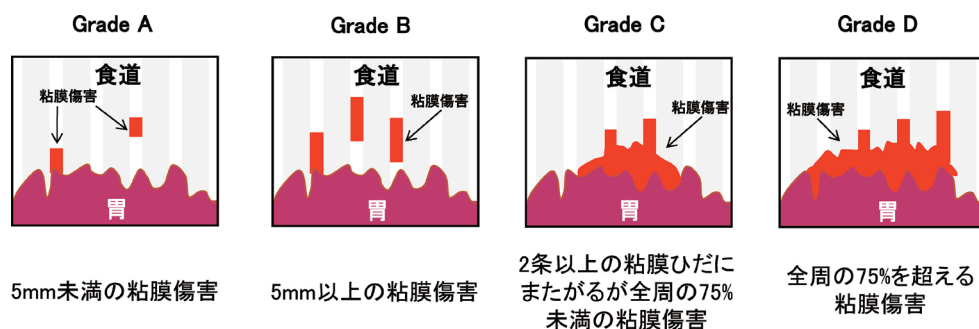
（令和5年3月6日受付）（令和5年3月27日受理）

はじめに

胃食道逆流症（Gastroesophageal Reflux Disease：以下、GERD と略）は胃食道逆流により引き起こされる食道粘膜傷害と煩わしい症状のいずれかまたは両者を引き起こす疾患と定義されている¹⁾。GERD は内視鏡的に食道粘膜傷害を認める「びらん性 GERD」と内視鏡的に粘膜傷害を認めず症状のみを認める「非びらん性 GERD」に分類される。前者は一般的に逆流性食道炎（Reflux Esophagitis）として、後者は NERD（Non-Erosive Reflux Disease）として広く知られている。

逆流性食道炎を含む GERD の罹患者数は日本や欧米などの先進国では1970～1990年代頃にかけて急激に増加し、経済成長の著しい発展途上国においても近年増加傾向にある²⁻⁴⁾。本邦における逆流性食道炎を含む GERD 罹患者数は約1,000～1,500万人で、成人の5人に1人が GERD 罹患者と考えられている。逆流性食道炎は粘膜傷害の程度によりロサンゼルス分類（以下、LA 分類と

略）を用いて grade A から grade D に分類される⁵⁾（重症度：D > C > B > A）（図1）。食道粘膜傷害の主な原因は胃酸の胃食道逆流による食道内への過剰な胃酸曝露であり、その要因は食道裂孔ヘルニアの存在や肥満による腹腔内圧の上昇に伴う下部食道括約筋圧の低下や胃内の空気を排出する際の一過性の下部食道括約筋弛緩であり、食事や喫煙などの生活習慣などが、これらの要因に影響を及ぼしていると考えられている⁶⁻¹⁴⁾。また最近では、食道腺癌発症機序の一つに、逆流性食道炎→バレット食道→食道腺癌の経路が明らかとなり、欧米では最近30年間において *Helicobacter pylori*（以下、*H. pylori* と略）感染率の低下とともにバレット食道からの食道腺癌発生率が数倍になっていることが報告されている¹⁵⁾（図2）。本邦においても肥満者の増加に加え、生活習慣の欧米化や *H. pylori* 非感染者の増加に伴い逆流性食道炎罹患者が増えていることから、今後 GERD 症状に悩まされる罹患者が増えるだけではなく、バレット食道からの食道腺癌患者の増加に繋がる可能性が懸念されており、食道



Armstrong, D., et al. Gastroenterology.1996;111:85-92. (一部改変)

図1 逆流性食道炎の改訂ロサンゼルス分類（LA分類）

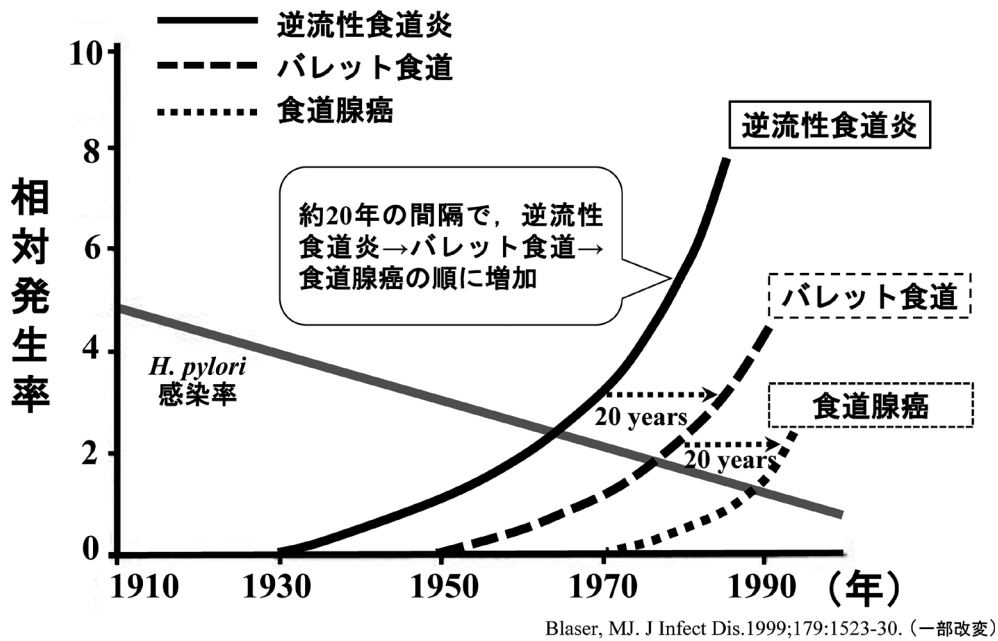


図2 *H. pylori* 感染率の低下と GERD 関連疾患の増加の推移

腺癌発症の観点からも逆流性食道炎の予防は極めて重要な課題である。そこで本稿では、著者らがこれまで行ってきた逆流性食道炎に関する幾つかの研究について紹介させていただく。

①【逆流性食道炎と質的内臓脂肪に関する検討】

1. 研究背景

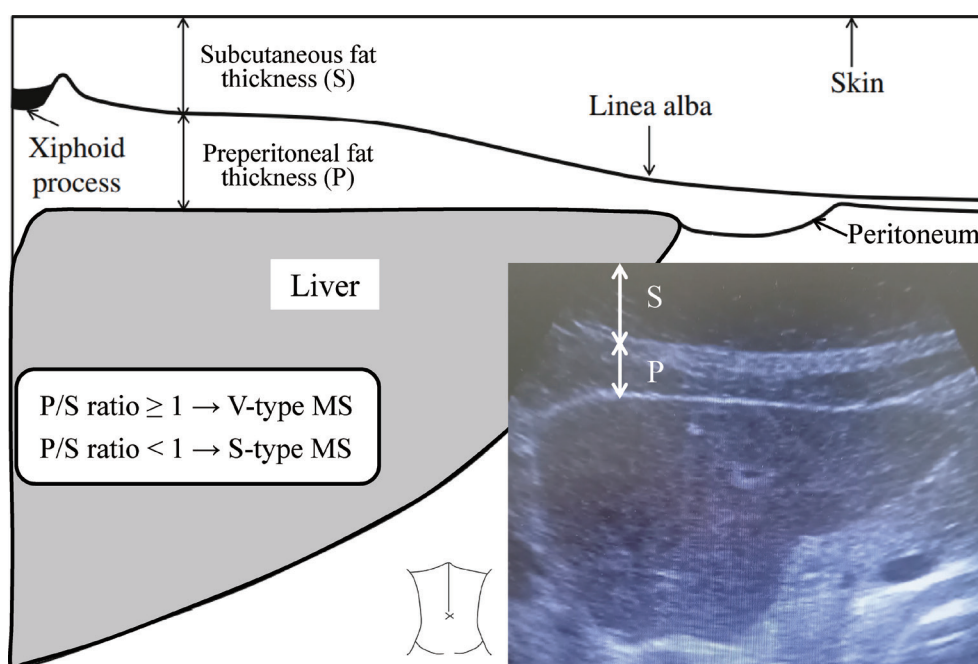
これまでのさまざまな研究から肥満が逆流性食道炎のリスク因子であることは知られているが、最近では肥満の質の重要性についても認識されるようになり、例えば内臓脂肪指標の一つとされるウエスト径（以下、WC と略）が大きい肥満者は非アルコール性脂肪性肝疾患や大腸ポリープなどの消化器疾患や生活習慣病などが多いことが明らかとなっている¹⁶⁻¹⁹。その中でも特に、内臓型肥満に生活習慣病を合併した Metabolic Syndrome (以下、MS と略) 該当者は逆流性食道炎発症のリスクが高いことが報告されている²⁰⁻²³。しかし、本邦における MS 該当者数は予備群を含めると約2,000万人を超え、逆流性食道炎の発見のために、これらの対象者全員に上部消化管内視鏡検査を実施することや逆流性食道炎予防のための保健指導などの介入を実施することは非現実的である。また MS 該当者に逆流性食道炎が多いことはわれわれの研究でも明らかとなっているが、逆に MS 該当者の約半

数以上は逆流性食道炎を伴っていないことも事実である。そこで限られたマンパワーを含めた医療資源を活用して、逆流性食道炎罹患者の発見や逆流性食道炎予防を実現するためには効率的な高リスクな対象者の絞り込みが不可欠であるとわれわれは考えた。

著者らは、これまでに肝臓領域での研究で質的内臓脂肪に着目し、腹部超音波検査法を用いて MS 該当者を内臓脂肪優位型 (Visceral type, 以下 V-type と略) MS と皮下脂肪優位型 (Subcutaneous type, 以下 S-type と略) MS に区分する方法 (図3) を考案し¹⁶、この方法が MS 該当者での高リスクの非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease, 以下 NAFLD と略) 罹患者の抽出に有用であることを報告してきた^{24,25}。逆流性食道炎と NAFLD はどちらも生活習慣と深く関係し、更に肥満などの共通したリスク因子を持つことから、逆流性食道炎においても質的内臓脂肪の観点からアプローチする研究方法は理にかなっていると考えた。

2. 対象と方法

対象は健診受診者43,262名の中で、日本内科学会など8つの学会により定められた MS 診断基準²⁶を満たし、上部消化管内視鏡検査・腹部超音波検査を受け、上部消化管手術既往者、H₂受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬などの胃酸分泌抑制薬の服用者ならびに内視鏡検査



Sogabe, M., et al. J Gastroenterol. 2012;47: 293-9. (一部改変)

図3 USによる V-type MS と S-type MS の区分

時に上部消化管癌と診断された者を除いた MS 該当者 875名である。上部消化管内視鏡検査は日本消化器内視鏡学会専門医により実施された。逆流性食道炎の重症度判定は LA 分類を用いて、grade A 以上を逆流性食道炎と定義した。質的内臓脂肪の評価は腹部超音波検査を用いて既報^{16,27)}に基づいて実施し、MS 該当者を V-type MS と S-type MS に分類した。MS 該当者における質的内臓脂肪と逆流性食道炎の関連性を身体的所見、生活習慣、生活習慣病、血液生化学所見および超音波・内視鏡検査所見から検討した。

3. 結果

(1)MS 該当者における V-type MS と S-type MS での臨床的背景の比較 (表 1)

V-type MS は S-type MS に比べ男性が多く、年齢が低く、BMI が高かった (すべて $p < 0.01$)。生活習慣病に関連する因子である拡張期血圧、TG、脂質異常者の頻度、FPG、HbA1c、耐糖能異常者の頻度は V-type MS が S-type MS に比べ有意に高かった (すべて $p < 0.01$)。またトランスアミナーゼ (ALT, AST), GGT, 脂肪肝の頻度についても V-type MS が S-type MS に比べ有意に高かった (すべて $p < 0.001$)。V-type MS, S-type

MS の逆流性食道炎の頻度は、それぞれ 23.8%, 12.3% であり、有意に V-type MS が高かった ($p < 0.001$)。

同じ MS 該当者でも V-type MS と S-type MS では臨床的背景が異なり、V-type MS における逆流性食道炎の頻度は、S-type MS の約 2 倍であることが明らかとなった。

(2)MS 該当者における逆流性食道炎有無別での比較 (表 2)

逆流性食道炎有群は無群に比べ有意に男性が多く、年齢が低く、BMI が高かったが (すべて $p < 0.05$)、血圧・脂質・耐糖能に関する項目、WC、トランスアミナーゼは 2 群間で有意差は認められなかった。逆流性食道炎有群は無群に比べ脂肪肝、飲酒者、*H. pylori* 陰性、食道裂孔ヘルニア、V-type MS が有意に高かった (すべて $p < 0.005$)。

逆流性食道炎の有無からの検討でも逆流性食道炎有群では無群に比べ V-type MS 者が有意に多いことが明らかとなった。

(3)MS 該当者における逆流性食道炎発症に関する単変量・多変量解析 (表 3)

単変量解析では、性別、ALT, GGT, 脂肪肝、飲酒、*H. pylori*, 食道裂孔ヘルニア、MS タイプが有意な因子

表1 MS 該当者におけるV-type MS とS-type MS の比較

| | V-type MS (n=412) | S-type MS (n=463) | P-value |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Sex (Female/Male) | 30/382 | 169/294 | < 0.001 |
| Age (years) | 56.2 ± 8.8 | 58.7 ± 8.6 | < 0.001 |
| BMI (kg/m ²) | 27.3 ± 3.2 | 26.8 ± 3.2 | < 0.01 |
| WC (cm) | 94.0 ± 7.2 | 93.1 ± 6.4 | NS |
| SBP (mmHg) | 132 ± 12 | 133 ± 16 | NS |
| DBP (mmHg) | 81 ± 9 | 78 ± 10 | < 0.001 |
| Hypertension, n (%) | 356 (86.4%) | 396 (85.5%) | NS |
| T-CHO (mg/dL) | 202.6 ± 34.0 | 201.3 ± 34.8 | NS |
| TG (mg/dL) | 172.7 ± 84.7 | 149.1 ± 103.5 | < 0.001 |
| HDL-C (mg/dL) | 51.5 ± 11.7 | 54.8 ± 13.5 | < 0.001 |
| LDL-C (mg/dL) | 129.6 ± 30.7 | 127.7 ± 31.1 | NS |
| Dyslipidemia, n (%) | 328 (79.6%) | 332 (71.7%) | < 0.01 |
| FPG (mg/dL) | 118.9 ± 28.0 | 113.0 ± 20.4 | < 0.001 |
| HbA1c (%) | 6.3 ± 0.9 | 6.1 ± 0.8 | < 0.01 |
| IGT, n (%) | 259 (62.9%) | 238 (51.4%) | < 0.001 |
| UA (mg/dL) | 6.2 ± 1.3 | 5.8 ± 1.3 | < 0.001 |
| ALT (IU/L) | 41.8 ± 21.0 | 29.0 ± 18.8 | < 0.001 |
| AST (IU/L) | 29.9 ± 11.5 | 25.0 ± 12.1 | < 0.001 |
| GGT (IU/L) | 79.4 ± 80.7 | 59.0 ± 82.7 | < 0.001 |
| Fatty liver, n (%) | 332 (80.6%) | 227 (49.0%) | < 0.001 |
| Smoker, n (%) | 70 (17.0%) | 84 (18.1%) | NS |
| Drinker, n (%) | 297 (72.1%) | 270 (58.3%) | < 0.001 |
| <i>H. pylori</i> positivity, n (%) | 147 (35.7%) | 193 (41.7%) | NS |
| Hiatal hernia, n (%) | 94 (22.8%) | 105 (22.7%) | NS |
| Reflux esophagitis, n (%) | 98 (23.8%) | 57 (12.3%) | < 0.001 |

Data represent the mean ± standard deviation (SD) and number for categorical variables. All *p*-values are based on the χ^2 -test or Mann-Whitney U-test.

であった。多変量解析では、飲酒、*H. pylori*、食道裂孔ヘルニア、V-type MS が逆流性食道炎発症の有意な因子であり、それぞれのオッズ比は飲酒：1.938 (95% CI 1.196-3.141；*p*<0.01)、*H. pylori*：0.589 (95% CI 0.385-0.901；*p*<0.05)、食道裂孔ヘルニア：4.481 (95% CI 3.008-6.675；*p*<0.001)、V-type MS：1.836 (95% CI 1.173-2.873；*p*<0.01)であった。

V-type MS はMS 該当者における逆流性食道炎発症の有意なリスク因子の一つであることが明らかとなった。

4. 考察と結論

MS 該当者の逆流性食道炎発症に関連する因子は幾つかあるが、われわれの検討からV-type MS もリスク因子の一つであることが明らかとなった。これは同じMS

該当者でもV-type MS ではS-type MS に比べ、内臓脂肪組織における内臓脂肪細胞とそこに浸潤するマクロファージなどからのサイトカインやアディポサイトカインの産生により全身性の低レベルの炎症状態を引き起こしやすく、更にTNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインが局所的に胃食道接合部にも影響を及ぼし、そこへ酸曝露が加わることで胃食道接合部に発生した炎症を増悪・遷延させている可能性が考えられる²⁸⁾。

同じMS 該当者でもV-type MS とS-type MS では臨床的背景や逆流性食道炎の頻度が異なることから、健診やGERD 外来においてはMS 該当者だけに捉われるのではなく質的内臓脂肪評価も加味して対応する必要がある。

表2 MS 該当者における逆流性食道炎有無別での比較

| | Patients with RE (n=155) | Patients without RE (n=720) | P-value |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------|
| Sex (Female/Male) | 20/135 | 179/541 | < 0.005 |
| Age (years) | 56.3 ± 8.7 | 57.8 ± 8.7 | < 0.05 |
| BMI (kg/m ²) | 27.6 ± 3.3 | 27.0 ± 3.1 | < 0.05 |
| WC (cm) | 94.5 ± 7.7 | 93.3 ± 6.6 | NS |
| SBP (mmHg) | 132 ± 14 | 132 ± 14 | NS |
| DBP (mmHg) | 80 ± 10 | 80 ± 9 | NS |
| Hypertension, n (%) | 132 (85.2%) | 620 (86.1%) | NS |
| T-CHO (mg/dL) | 204.0 ± 31.4 | 201.4 ± 35.0 | NS |
| TG (mg/dL) | 167.6 ± 79.0 | 158.6 ± 99.0 | NS |
| HDL-C (mg/dL) | 54.0 ± 12.3 | 53.0 ± 12.9 | NS |
| LDL-C (mg/dL) | 129.7 ± 28.6 | 128.4 ± 31.4 | NS |
| Dyslipidemia, n (%) | 117 (75.5%) | 543 (75.4%) | NS |
| FPG (mg/dL) | 117.4 ± 25.2 | 115.4 ± 24.3 | NS |
| HbA1c (%) | 6.2 ± 0.8 | 6.2 ± 0.8 | NS |
| IGT, n (%) | 94 (60.6%) | 403 (56.0%) | NS |
| UA (mg/dL) | 5.9 ± 1.2 | 6.0 ± 1.4 | NS |
| ALT (IU/L) | 37.3 ± 21.0 | 34.5 ± 20.8 | NS |
| AST (IU/L) | 28.3 ± 11.7 | 27.1 ± 12.1 | NS |
| GGT (IU/L) | 77.2 ± 64.2 | 66.7 ± 85.7 | NS |
| Fatty liver, n (%) | 115 (74.2%) | 444 (61.7%) | < 0.005 |
| Smoker, n (%) | 34 (21.9%) | 120 (16.7%) | NS |
| Drinker, n (%) | 122 (78.7%) | 445 (61.8%) | < 0.001 |
| <i>H. pylori</i> positivity, n (%) | 38 (24.5%) | 302 (41.9%) | < 0.001 |
| Hiatal hernia, n (%) | 73 (47.1%) | 126 (17.5%) | < 0.001 |
| V-type MS, n (%) | 98 (63.2%) | 314 (43.6%) | < 0.001 |

Data represent the mean ± standard deviation (SD) and number for categorical variables. All p-values are based on the χ^2 -test or Mann-Whitney U-test.

② 【逆流性食道炎とメタボリック症候群の重症度の関係およびメタボロミクスを活用した高リスク者抽出の検討】

1. 背景

内臓脂肪型肥満に生活習慣病を合併した MS 該当者は MS 非該当者に比べ逆流性食道炎罹患率が多いことに加え²⁰⁻²³⁾、これまでのわれわれの臨床研究から同じ MS 該当者でも V-type MS は S-type MS に比べ逆流性食道炎罹患率が約 2 倍多いことが明らかになっている²⁹⁾。しかし MS の重症度別による逆流性食道炎の罹患頻度や逆流性食道炎の関連因子についてはこれまで十分に検討されていない。また、逆流性食道炎発症の予防を実現させるためには幾つかのハードルがある。例えば、逆流性食道

炎の高リスクである MS 該当者は予備群を含めると約 2,000 万人という莫大な人数であること、内臓型と皮下型の正確な鑑別には CT 検査や超音波検査による内臓脂肪評価が必要であること、逆流性食道炎診断には内視鏡検査が必須であること、逆流性食道炎の予防のための保健指導には詳細な生活習慣情報が必要であること、などである。これらの検査や指導を全員の肥満者や MS 該当者に実施をすることは現実的ではないことから、逆流性食道炎の予防の観点からは血液検査のような簡単な方法で効率的に高リスクな対象者を絞り込むことが重要であり、そのためには逆流性食道炎と MS の重症度との関連性ならびに MS 該当者における逆流性食道炎発症に関連した metabolite の探索が必要と考え、われわれは MS の重症度およびメタボロミクスに着目して研究をすすめた。

表3 MS 該当者における逆流性食道炎発症に関する単変量・多変量解析

| | Univariate analysis | | | Multivariate analysis | | |
|--|-----------------------------|--------------------------------|---------|-----------------------|-------------|---------|
| | Patients with RE (n=155) | Patients without RE (n=720) | P-value | OR | 95% CI | P-value |
| Sex (Female/Male) | 20/135 | 179/541 | < 0.005 | 1.426 | 0.754-2.697 | NS |
| Age (≥ 60 / < 60 years) | 55/100 | 294/426 | NS | 1.198 | 0.793-1.810 | NS |
| BMI (≥ 25 / < 25 kg/m ²) | 123/32 | 516/204 | NS | 1.397 | 0.812-2.408 | NS |
| WC (Male : ≥ 90 / < 90 cm) (Female : ≥ 95 / < 95 cm) | 98/57 | 405/315 | NS | 1.053 | 0.671-1.651 | NS |
| SBP (≥ 130 / < 130 mmHg) | 93/62 | 466/254 | NS | | | |
| DBP (≥ 85 / < 85 mmHg) | 49/106 | 220/500 | NS | | | |
| Hypertension (+/-) | 132/23 | 620/100 | NS | 0.870 | 0.484-1.564 | NS |
| T-CHO (≥ 220 / < 220 mg/dL) | 41/114 | 196/524 | NS | | | |
| TG (≥ 150 / < 150 mg/dL) | 86/69 | 345/375 | NS | | | |
| HDL-C (< 40 / ≥ 40 mg/dL) | 18/137 | 101/619 | NS | | | |
| LDL-C (≥ 140 / < 140 mg/dL) | 53/102 | 263/457 | NS | | | |
| Dyslipidemia (+/-) | 117/38 | 543/177 | NS | 0.672 | 0.406-1.113 | NS |
| FPG (≥ 110 / < 110 mg/dL) | 92/63 | 393/327 | NS | | | |
| HbA1c (≥ 6.5 / < 6.5 %) | 41/114 | 183/537 | NS | | | |
| IGT (+/-) | 94/61 | 403/317 | NS | 0.906 | 0.580-1.415 | NS |
| UA (≥ 7 / < 7 mg/dL) | 28/127 | 179/541 | NS | | | |
| ALT (≥ 31 / < 31 IU/L) | 87/68 | 323/397 | < 0.05 | 0.889 | 0.565-1.399 | NS |
| AST (≥ 31 / < 31 IU/L) | 51/104 | 181/539 | NS | | | |
| GGT (≥ 70 / < 70 IU/L) | 58/97 | 184/536 | < 0.005 | 1.417 | 0.911-2.203 | NS |
| Fatty liver (+/-) | 115/40 | 444/276 | < 0.005 | 1.509 | 0.927-2.455 | NS |
| Smoker (+/-) | 34/121 | 120/600 | NS | 1.186 | 0.735-1.913 | NS |
| Drinker (+/-) | 122/33 | 445/275 | < 0.001 | 1.938 | 1.196-3.141 | < 0.01 |
| <i>H. pylori</i> (+/-) | 38/117 | 302/418 | < 0.001 | 0.589 | 0.385-0.901 | < 0.05 |
| Hiatal hernia (+/-) | 73/82 | 126/594 | < 0.001 | 4.481 | 3.008-6.675 | < 0.001 |
| V-type MS/S-type MS | 98/57 | 314/406 | < 0.001 | 1.836 | 1.173-2.873 | < 0.01 |

Parameters with p -values < 0.05 by univariate analysis, age, BMI, WC, and factors associated with metabolic dysfunction were assessed using stepwise multivariate logistic regression analysis.

2. 対象と方法

本研究の登録者は関連施設における2017年4月から2019年3月の健診受診者14,227名である。登録者の中で上部消化管内視鏡検査およびMS診断を受け、①の研究時の除外基準に該当する者を除いた7,097名を解析対象者とした。上部消化管内視鏡検査は日本消化器内視鏡学会専門医が実施し、LA分類のgrade A以上を逆流性食道炎、grade B以上を重症逆流性食道炎と定義した。また対象者をMSの重症度からMS群(1,223名)、Pre-MS群(964名)、Non-MS群(4,910名)の3群に分けた。内視鏡所見、生活習慣関連因子、高血圧・脂質異常・耐糖能異常などの生活習慣病、血液検査などからMSの重

症度と逆流性食道炎との関係およびメタボロミクスによるMS群における逆流性食道炎に関連した代謝物質の解析を実施した。

3. 結果

(1)MSの重症度別での逆流性食道炎および重症逆流性食道炎の頻度(図4)

対象者のNon-MS群、Pre-MS群、MS群の割合はそれぞれ(4,910/7,097)69.2%、(964/7,097)13.6%、(1,223/7,097)17.2%であった。逆流性食道炎の頻度はNon-MS群で(722/4,910)14.7%、Pre-MS群で(278/964)28.8%、MS群で(348/1,223)28.5%であった(図4-A)。

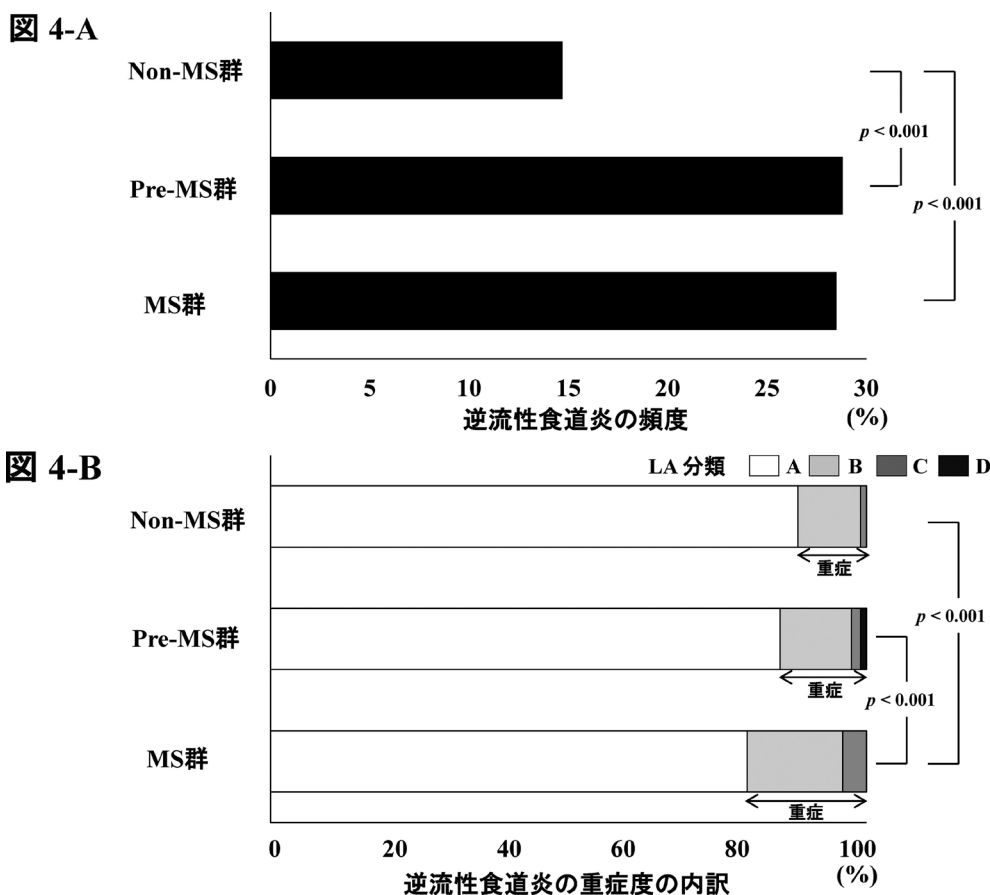


図4 MSの重症度別での逆流性食道炎および重症逆流性食道炎の頻度

逆流性食道炎の頻度は Non-MS 群に比べ、Pre-MS 群、MS 群の方が有意に高かった (ともに $p < 0.001$)。逆流性食道炎の重症度の検討では、grade A, B, C, D の割合は Non-MS 群で 88.7%, 10.5%, 0.8%, 0%, Pre-MS 群で 85.6%, 12.2%, 1.4%, 0.7%, MS 群で 79.6%, 16.1%, 4.3%, 0% であった (図 4-B)。また MS 群における重症逆流性食道炎の頻度は Non-MS 群や Pre-MS 群に比べ有意に高かった (ともに $p < 0.001$)。

(2) MS の重症度と逆流性食道炎発症の関係 (表 4)

逆流性食道炎発症についての多変量解析の結果、Non-MS 群では喫煙 (OR=1.616, 95% CI, 1.305-2.001, $p < 0.001$), *H. pylori* (OR=0.281, 95% CI, 0.193-0.409, $p < 0.001$) が有意な関連因子であった。Pre-MS 群では飲酒 (OR=1.413, 95% CI, 1.029-1.940, $p < 0.05$), *H. pylori* (OR=0.508, 95% CI, 0.311-0.829, $p < 0.01$), 食道裂孔ヘルニア (OR=1.480, 95% CI, 1.111-1.972,

$p < 0.01$) が有意な関連因子であった。MS 群では飲酒 (OR=1.468, 95% CI, 1.075-2.005, $p < 0.05$), TG (OR=1.001, 95% CI, 1.000-1.002, $p < 0.05$), *H. pylori* (OR=0.283, 95% CI, 0.176-0.456, $p < 0.001$), 食道裂孔ヘルニア (OR=1.504, 95% CI, 1.154-1.961, $p < 0.005$) が有意な関連因子であった。

H. pylori を除くと MS の重症度により逆流性食道炎発症に関連する因子は異なっていた。

(3) メタボローム解析による MS 該当者の逆流性食道炎に関連した代謝物質

101 の primary metabolites を測定し、52 の metabolites が MS 群の対象者から検出された。MS 群における逆流性食道炎についての解析ではプリン代謝やピリミジン代謝などに関係する幾つかの metabolite (hypoxanthine, lactic acid, glutamine) が逆流性食道炎と有意に相関していた (表 5)。

表4 MSの重症度別による逆流性食道炎発症に関する多変量解析

| | Non-MS group (n=4, 910) | | | Pre-MS group (n=964) | | | MS group (n=1, 223) | | |
|-------------------------|-------------------------|-------------|---------|----------------------|-------------|---------|---------------------|-------------|---------|
| | OR | 95% CI | P-value | OR | 95% CI | P-value | OR | 95% CI | P-value |
| Sex(M/F) | 2.147 | 1.716-2.687 | < 0.001 | 1.446 | 0.965-2.166 | 0.074 | 1.269 | 0.824-1.954 | 0.280 |
| Age(years) | 1.011 | 1.000-1.021 | < 0.05 | | | | 0.974 | 0.957-0.992 | < 0.005 |
| BMI(kg/m ²) | 1.041 | 0.984-1.101 | 0.163 | | | | | | |
| WC(cm) | 1.014 | 0.993-1.035 | 0.203 | | | | 1.015 | 0.997-1.033 | 0.097 |
| Smoking | 1.616 | 1.305-2.001 | < 0.001 | | | | | | |
| Drinking | 1.117 | 0.929-1.343 | 0.238 | 1.413 | 1.029-1.940 | < 0.05 | 1.468 | 1.075-2.005 | < 0.05 |
| SBP(mmHg) | 1.007 | 0.998-1.016 | 0.130 | | | | | | |
| DBP(mmHg) | 1.006 | 0.994-1.018 | 0.304 | | | | 1.002 | 0.990-1.015 | 0.708 |
| Hypertension | 0.893 | 0.690-1.156 | 0.391 | | | | | | |
| T-CHO(mg/dL) | | | | | | | | | |
| TG(mg/dL) | 1.001 | 0.999-1.003 | 0.221 | | | | 1.001 | 1.000-1.002 | < 0.05 |
| HDL-C(mg/dL) | 1.003 | 0.998-1.009 | 0.272 | | | | | | |
| LDL-C(mg/dL) | | | | | | | | | |
| Dyslipidemia | 0.999 | 0.779-1.283 | 0.995 | | | | | | |
| FPG(mg/dL) | 1.000 | 0.993-1.008 | 0.943 | | | | 1.111 | 0.995-1.242 | 0.062 |
| HbA1c(%) | | | | | | | | | |
| IGT | 1.008 | 0.731-1.389 | 0.963 | | | | | | |
| UA(mg/dL) | 1.069 | 0.990-1.154 | 0.090 | | | | | | |
| AST(IU/L) | | | | | | | 1.002 | 0.981-1.023 | 0.868 |
| ALT(IU/L) | 1.001 | 0.995-1.007 | 0.732 | 1.007 | 0.998-1.015 | 0.114 | 1.003 | 0.991-1.015 | 0.662 |
| GGT(IU/L) | 1.001 | 0.999-1.002 | 0.526 | | | | 1.001 | 0.999-1.004 | 0.392 |
| <i>H. pylori</i> | 0.281 | 0.193-0.409 | < 0.001 | 0.508 | 0.311-0.829 | < 0.01 | 0.283 | 0.176-0.456 | < 0.001 |
| Hiatal hernia | 1.083 | 0.918-1.278 | 0.346 | 1.480 | 1.111-1.972 | < 0.01 | 1.504 | 1.154-1.961 | < 0.005 |

All parameters with *p*-values < 0.05 by univariate analysis were assessed using stepwise multivariate logistic regression analysis.

4. 結論と今後の課題

逆流性食道炎の頻度や重症度および逆流性食道炎発症の関連因子はMSの重症度により異なり、またMS該当者におけるメタボローム解析から幾つかの代謝物質が逆流性食道炎発症に関連している可能性が示唆された。今後は、逆流性食道炎発症におけるこれらの代謝物質の機序の解明と症例数を増やしたバリデーションスタディーでの検証が必要である³⁰⁾。

③ 【逆流性食道炎発症に及ぼす飲酒の影響】

1. 背景

本邦におけるアルコール消費量は減少傾向にあるが、アルコール性消化器疾患の罹患率は減少していない。また有害な飲酒摂取は罹患率や死亡率の主要な危険因子として世界共通の認識となっている³¹⁾。食事や喫煙などの

生活習慣因子が逆流性食道炎と強く関連していることから一般的に外来や保健指導では、逆流性食道炎を予防するために生活習慣の一つである飲酒をやめるように指導している施設が多いが、飲酒の逆流性食道炎発症への影響についてのこれまでの報告は controversial であるのに加え^{32,33)}、そのほとんどがエビデンスレベルの低い横断研究や症例研究によるものであり縦断的研究による報告は少ない。そのため飲酒の減量等の逆流性食道炎の改善効果は明らかではなく、本邦のGERDの診療ガイドラインの中の生活習慣に関する項にも飲酒に関する記載はない。更にわれわれの約7,000名の健診者を対象とした逆流性食道炎に関する検討では、健診者の約70%を占める非MS該当者において飲酒は逆流性食道炎発症のリスク因子ではなかった³⁰⁾。このような背景からわれわれは、逆流性食道炎発症における飲酒の影響について縦断的研究を実施しようと考えた³⁴⁾。

表5 逆流性食道炎と関連したmetabolitesと臨床パラメーターとの関係

| | Glutamine | Hypoxanthine | Lactic acid |
|------------------|-----------|--------------|-------------|
| BMI | 0.210 | -0.114 | -0.039 |
| WC | -0.004 | 0.058 | -0.109 |
| Smoking | -0.051 | -0.397* | -0.067 |
| Drinking | -0.357* | -0.057 | 0.069 |
| Hypertension | -0.208 | 0.106 | 0.028 |
| Dyslipidemia | -0.256 | 0.015 | -0.015 |
| IGT | -0.192 | -0.109 | 0.237 |
| ALT | 0.151 | -0.278 | -0.102 |
| AST | 0.637 | -0.234 | -0.098 |
| GGT | 0.102 | -0.115 | 0.065 |
| UA | -0.100 | 0.058 | -0.008 |
| <i>H. pylori</i> | -0.122 | 0.005 | 0.026 |
| Hiatal hernia | -0.192 | 0.499** | 0.192 |
| RE | -0.412* | 0.463* | 0.374* |

Correlations between variables were assessed by calculating Spearman rank correlation coefficients. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$.

2. 対象と方法

対象は5年間に上部消化管内視鏡検査を受けた13,448名である。その中で1年以上の間隔をあけて2回以上の上部消化管内視鏡検査を受け、上部消化管手術既往者、上部消化管疾患の治療や経過観察のため通院して

いる者、H₂ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬などの胃酸分泌抑制薬の服用者、上部消化管内視鏡検査時に上部消化管癌と診断された者、初回上部消化管内視鏡検査時に逆流性食道炎と診断された者を除いた2,582名を解析対象者とした。逆流性食道炎はLA分類のGrade A以上とし、Grade B以上を重症逆流性食道炎とした。同一対象者のBaseline stageとMost recent stageにおける飲酒の有無・飲酒量・飲酒頻度から逆流性食道炎発症に及ぼす飲酒の影響について縦断的に検討した。

3. 結果

- (1)男性の15.0% (211/1,405)、女性の6.7% (79/1,177)に逆流性食道炎の発症が認められ、女性に比べ男性の方が有意に逆流性食道炎の発症頻度が高かった ($p < 0.001$)。
- (2)年代間における逆流性食道炎発症頻度については、男性では有意差は認められなかったが、女性においては有意差が認められ ($p < 0.05$)、特に40歳を超えると逆流性食道炎発症頻度が有意に増加した (図5)。
- (3)飲酒と逆流性食道炎発症の関係においては男女とも飲酒は逆流性食道炎発症の有意な因子ではなかったが、飲酒量と逆流性食道炎発症の関係において、50歳未満の男性の70g以上/週の飲酒 (OR=2.825, 95% CI, 1.428-5.542, $p < 0.005$)、女性の140g以上/週の飲酒 (OR=3.248, 95% CI, 1.646-6.410, $p < 0.005$) が有

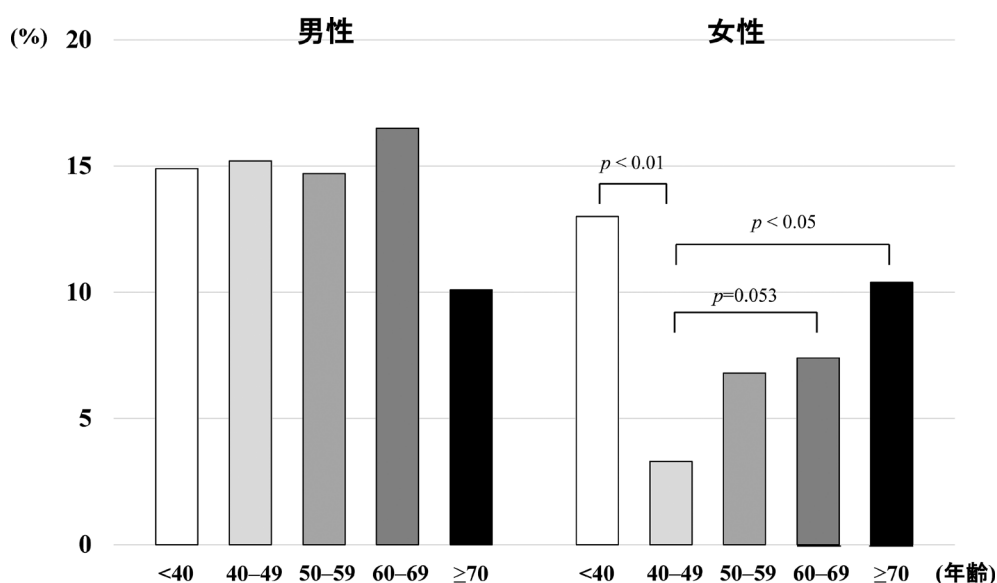


図5 年代別における逆流性食道炎の発症頻度

表6 飲酒量・飲酒頻度別での逆流性食道炎発症のオッズ比

| | Alcohol quantity (g/week) | | | | | |
|-------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Non-drinkers | Drinkers | 0.1-69.9 | 70-139.9 | 140-279.9 | ≥280 |
| Men (n=1,405) | 1 | 1.252(0.907-1.726) | 0.971(0.609-1.547) | 1.443(0.954-2.182) | 1.255(0.875-1.799) | 2.014(0.848-4.787) |
| <50 years (n=468) | 1 | 2.312(1.171-4.564) | 1.154(0.461-2.885) | 2.878(1.302-6.361) | 2.666(1.283-5.542) | 4.549(1.228-16.85) |
| ≥50 years (n=937) | 1 | 1.009(0.694-1.466) | 0.989(0.572-1.709) | 1.134(0.682-1.883) | 0.945(0.621-1.438) | 1.227(0.354-4.255) |
| Women (n=1,177) | 1 | 1.078(0.666-1.747) | 0.692(0.353-1.356) | 0.911(0.375-2.210) | 3.040(1.504-6.146) | 13.26(1.735-101.4) |
| <50 years (n=413) | 1 | 1.764(0.736-4.231) | 1.072(0.328-3.505) | 1.873(0.481-7.299) | 3.074(0.940-10.05) | 30.87(3.693-258.1) |
| ≥50 years (n=764) | 1 | 0.853(0.461-1.581) | 0.589(0.253-1.370) | 0.619(0.182-2.110) | 3.149(1.230-8.064) | (-) |

| | Drinking frequency | | |
|-------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| | Non-drinkers | Occasional drinkers | Daily drinkers |
| Men (n=1,405) | 1 | 1.294(0.896-1.867) | 1.215(0.853-1.731) |
| <50 years (n=468) | 1 | 2.051(0.986-4.268) | 2.692(1.298-5.586) |
| ≥50 years (n=937) | 1 | 1.146(0.738-1.779) | 0.917(0.609-1.381) |
| Women (n=1,177) | 1 | 0.690(0.374-1.273) | 2.444(1.320-4.524) |
| <50 years (n=413) | 1 | 1.147(0.409-3.220) | 4.030(1.404-11.57) |
| ≥50 years (n=764) | 1 | 0.553(0.249-1.230) | 1.860(0.833-4.154) |

OR (95% CI) was adjusted for age, BMI, WC, lifestyle habits, hypertension, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, and *H. pylori*. (-) means the absence of participants.

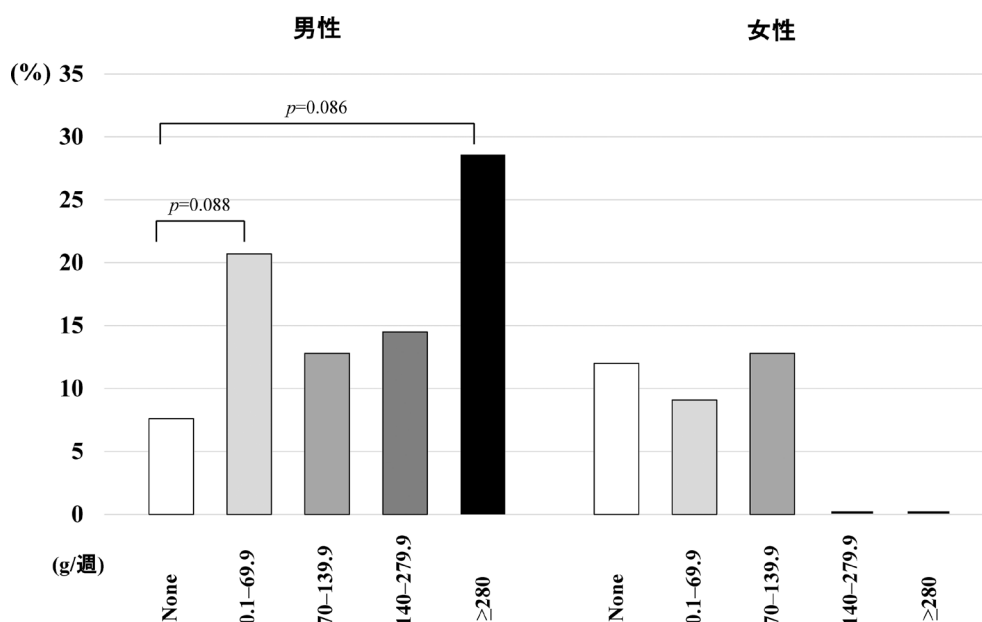


図6 飲酒量別での重症逆流性食道炎の頻度

意なりリスク因子であった (表6 上段)。

- (4) 飲酒頻度と逆流性食道炎発症の関係において、50歳未満の男女の daily drinking は有意なりリスク因子であった (男性: OR=2.692, 95%CI, 1.298-5.586, $p < 0.01$ and 女性: OR=4.030, 95%CI, 1.404-11.57, $p < 0.01$) (表6 下段)。

- (5) 飲酒量・飲酒頻度と逆流性食道炎の重症度との関係では

有意な相関は認められなかったが、男性において飲酒量の増加とともに重症逆流性食道炎の頻度が増加する傾向が認められた (図6)。

4. 考察と今後の課題

今回の検討から50歳未満男性における70g以上/週の飲酒と daily drinking, 女性の140g以上/週の飲酒と50

歳未満女性の daily drinking は有意な逆流性食道炎発症のリスク因子であった。飲酒の影響は男女で異なり、個人差の影響を受けやすいことから性・年齢や飲酒状況などを考慮する必要はあるが、逆流性食道炎発症予防の観点からは50歳未満者への飲酒は推奨されるべきではないと考えられた。また少量飲酒は今回の検討ではリスク因子でも防御因子でもないことから、非飲酒者に飲酒を勧めるものではなく、逆に中等量以上の飲酒者への飲酒の減量への動機付けに今回の結果を活用すべきであると思われる。今後は、飲酒の種類、飲酒時間、飲酒時の食べ物などに加え、genotype of aldehyde dehydrogenase2 などによる個々のアルコール代謝についても検討が必要である。

おわりに

すでに欧米ではバレット食道からの食道腺癌患者が増加し、本邦においては肥満者の増加、生活習慣の欧米化、ヘリコバクター非感染者の増加に伴い、バレット食道のリスク因子である逆流性食道炎罹患者が増加している。そのためバレット食道に繋がる逆流性食道炎の発症予防は極めて重要である。しかし前述したように既存の逆流性食道炎のリスク因子を持つ対象者は極めて多く、限られた医療資源やマンパワーを活用して逆流性食道炎の予防を実現するには、対象者の絞り込み等の効率的な対策が不可欠となる。そのためには内視鏡検査以外の簡便な方法による逆流性食道炎の予備群者を抽出できる検査法の確立とバレット食道に繋がる高リスクな逆流性食道炎罹患者の識別が必要であり、今後もさまざまな観点から逆流性食道炎に関する研究を進め、将来の食道腺癌患者の減少に微力ながらも貢献したいと考えている。

謝 辞

研究の御指導・御協力を賜りました岡久稔也教授、高山哲治教授ならびに地域総合医療学・消化器内科学の先生方に、この場を借りて深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 日本消化器病学会編：胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン2021（改定第3版）．南江堂，東京，2021
- 2) Dent, J., El-Serag, H. B., Wallander, M. A., Johansson, S.: Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease : a systematic review. *Gut*, **54** : 710-717, 2005
- 3) Fujiwara, Y., Arakawa, T.: Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol*, **44** : 518-534, 2009
- 4) El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C., Dent, J.: Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease : A systematic review. *Gut*, **63** : 871-880, 2014
- 5) Armstrong, D., Bennett, J. R., Blum, A. L., Dent, J., *et al.*: The endoscopic assessment of esophagitis : a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*, **111** : 85-92, 1996
- 6) 小泉英里子, 岩切勝彦: GERD 診療—現状と課題. GERD の病態. *臨牀内科*, **33** : 265-272, 2018
- 7) Sakaguchi, M., Oka, H., Hashimoto, T., Asakuma, Y., *et al.*: Obesity as a risk factor for GERD in Japan. *J Gastroenterol*, **43** : 57-62, 2008
- 8) Corley, D. A., Kubo, A.: Body mass index and gastroesophageal reflux disease : a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, **101** : 2619-2628, 2006
- 9) El-Serag, H. B., Graham, D. Y., Satia, J. A., Rabeneck, L.: Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*, **100** : 1243-1250, 2005
- 10) Lee, S. J., Song, C. W., Jeon, Y. T., Chun, H. J., *et al.*: Prevalence of endoscopic reflux esophagitis among Koreans. *J Gastroenterol Hepatol*, **16** : 373-376, 2001
- 11) El-Serag, H. B., Ergun, G. A., Pandolfino, J., Fitzgerald, S., *et al.*: Obesity increased oesophageal acid exposure. *Gut*, **56** : 749-755, 2007
- 12) El-Serag, H. B., Tran, T., Richardson, P., Ergun, G.: Anthropometric correlates of intragastric pressure. *Scand J Gastroenterol*, **41** : 887-891, 2006
- 13) Kaltenbach, T., Crockett, S., Gerson, L. B.: Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*, **166** : 965-971, 2006

- 14) Meining, A., Classen, M.: The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.*, **95** : 2692-2697, 2000
- 15) Blaser, M. J.: Hypothesis : the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans : implications for health and disease. *J Infect Dis.*, **179** : 1523-1530, 1999
- 16) Sogabe, M., Okahisa, T., Hibino, S., Yamanoi, A.: Usefulness of differentiating metabolic syndrome into visceral fat type and subcutaneous fat type using ultrasonography in Japanese males. *J Gastroenterol.*, **47** : 293-299, 2012
- 17) Nakamura, Y., Sekikawa, A., Kadowaki, T., Kadota, A., *et al.*: Visceral and subcutaneous adiposity and adiponectin in middle-aged Japanese men : the ERA JUMP study. *Obesity.*, **17** : 1269-1273, 2009
- 18) Poirier, P., Despres, J. P.: Waist circumference, visceral obesity, and cardiovascular risk. *J Cardiopulm Rehabil.*, **23** : 161-169, 2003
- 19) Giovannucci, E., Ascherio, A., Rimm, E. B., Colditz, G. A., *et al.*: Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med.*, **122** : 327-334, 1995
- 20) Lee, Y. C., Yen, A. M., Tai, J. J., Chang, S. H., *et al.*: The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-esophageal reflux disease. *Gut.*, **58** : 174-181, 2009
- 21) Ierardi, E., Rosania, R., Zotti, M., Principe, S., *et al.*: Metabolic syndrome and gastro-esophageal reflux : a link towards a growing interest in developed countries. *World J Gastrointest Pathophysiol.*, **15** : 91-96, 2010
- 22) Healy, L. A., Ryan, A. M., Pidgeon, G., Ravi, N., *et al.*: Lack of differential pattern in central adiposity and metabolic syndrome in Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.*, **23** : 386-391, 2010
- 23) Park, J. H., Park, D. I., Kim, H. J., Cho, Y. K., *et al.*: Metabolic syndrome is associated with erosive esophagitis. *World J Gastroenterol.*, **14** : 5442-5447, 2008
- 24) Sogabe, M., Okahisa, T., Tsujigami, K., Fukuno, H., *et al.*: Visceral fat predominance is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Japanese women with metabolic syndrome. *Hepatol Res.*, **44** : 515-522, 2014
- 25) Sogabe, M., Okahisa, T., Nakagawa, T., Fukuno, H., *et al.*: Influence of light alcohol consumption on lifestyle-related diseases : a predictor of fatty liver with liver enzyme elevation in Japanese females with metabolic syndrome. *BMC Gastroenterol.*, **16** : 17, 2016., doi : 10.1186/s12876-016-0431-6.
- 26) The Examination Committee of Criteria for Metabolic Syndrome.: The definition and criteria of metabolic syndrome. *J Jpn Soc Intern Med.*, **94** : 794-809, 2005
- 27) Suzuki, R., Watanabe, S., Hirai, Y., Akiyama, K., *et al.*: Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med.*, **95** : 309-314, 1993
- 28) Nam, S. Y., Choi, I. J., Ryu, K. H., Park, B. J., *et al.*: Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. *Gastroenterology.*, **139** : 1902-1911.e2, 2010
- 29) 曾我部正弘, 岡久稔也, 高山哲治 : メタボリック症候群における逆流性食道炎と質的内臓脂肪の関連性. *日本消化器がん検診学会雑誌*, **58** : 412-422, 2020
- 30) Sogabe, M., Okahisa, T., Kurihara, T., Kagawa, M., *et al.*: Differences in Several Factors in the Development of Erosive Esophagitis Among Patients at Various Stages of Metabolic Syndrome : A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.*, **14** : 1589-1600, 2021
- 31) World Health Organization.: Global Status Report on Alcohol and Health 2014. WHO., Geneva, Switzerland, 2014.
- 32) Zhang, M., Hou, Z. K., Huang, Z. B., Chen, X. L., *et al.*: Dietary and Lifestyle Factors Related to Gastroesophageal Reflux Disease : A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag.*, **17** : 305-323, 2021
- 33) Pan, J., Cen, L., Chen, W., Yu, C., *et al.*: Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease : A Systematic Review and Meta-

- analysis. *Alcohol*, **54** : 62-69, 2019
- 34) Sogabe, M., Okahisa, T., Kagawa, M., Ueda, H.,
et al.: Influence of Alcohol Consumption on the

Development of Erosive Esophagitis in Both Sexes :
A Longitudinal Study. *Nutrients*, **14** : 4760, 2022.,
doi : 10.3390/nu14224760.

Current status of reflux esophagitis and strategy for prevention

Masahiro Sogabe

Health Service Office, Health Service, Counseling and Accessibility Center, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

Gastroesophageal reflux disease (GERD), classified into reflux esophagitis (RE) and nonerosive reflux disease, is one of the most common upper gastrointestinal disorders worldwide and may decrease quality of life. Recently, the prevalence of GERD, including RE, has been increasing and was approximately 8-30% in the world, and there may be approximately 10-15 million patients with RE in Japan. RE is a major risk factor for Barrett's esophagus, which is the precursor to esophageal adenocarcinoma. Therefore, prevention of RE is important for the prevention of esophageal adenocarcinoma. Additionally, the effective countermeasure of RE is essential for the prevention of RE because there are many high-risk patients for RE, such as those with obesity, metabolic syndrome, metabolic dysfunction, and unfavorable lifestyle habits. We herein introduced our several research about the extraction of high-risk patients for the development RE. From our research, in addition to conventional reported risk factors related with RE, distinction of individuals based on the severity of metabolic syndrome, qualitative assessment of visceral fat, and several metabolites related with RE maybe important for the prevention of RE. As regards alcohol intake, although the influence of alcohol consumption on RE was different between men and women, age and drinking status such as quantity and frequency should be assessed when considering the prevention of RE. We want to contribute to a decrease of patients with esophageal adenocarcinoma by continuing study for RE.

Key words : reflux esophagitis, qualitative assessment of visceral fat, metabolomics, alcohol intake.